

この公報には「手続補正」あり
昭和54年10月22日発行の特・実
4-2368 のこと

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑫ 公開特許公報 (A)

USP
= 4,260,543

⑪ 特許出願公開

昭55-9090

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 487/04
// A 61 K 31/40

識別記号
1 0 1
ADZ

庁内整理番号
6736-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)1月22日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 結晶性 N-ホルムイミドイル・チエナマイシン

⑮ 特 願 昭54-83573

⑯ 出 願 昭54(1979)7月3日

優先権主張 ⑰ 1978年7月3日 ⑱ 米国(US)
⑲ 921379

⑳ 発 明 者 トーマス・ダブリュ・ミラー
アメリカ合衆国07008 ニュージ

⑲ 出 願 人 ヤーシイ・カートレット・ヴァ
ーモント・アヴェニュー16
メイク・エンド・カムパニー・
インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・ローウェイ・イースト・リ
ンカーン・アヴェニュー126

㉑ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 結晶性 N-ホルムイミドイル
チエナマイシン

2. 特許請求の範囲

結晶性 N-ホルムイミドイル チエナ
マイシン一水化物。

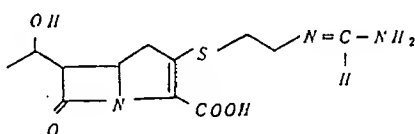
3. 発明の詳細な説明

本発明は結晶性 N-ホルムイミドイル
チエナマイシン及びその製造方法に関するも
のである。

抗生物質 N-ホルムイミドイル チエナ
マイシン (1) は例えばベルギー特許第
848,545号(1977年5月20日付与)
で知られている。

本出願により開示し、特許請求する N-ホル
ムイミドイル チエナマイシンの結晶型は、
1の凍結乾燥した試料から調製され、固形状
態で凍結乾燥した状態のものよりも予期以上
の安定性を有することが見出される。

本出願で記述し特許請求する結晶性 N-ホル
ムイミドイル チエナマイシンは一水化
物として存在し、X線粉末回折によつて得た
以下の結晶のパラメーターによつて明白に同
定される。



1

(1)

(2)

ピーク位置			強 度		
2- Θ	間 隔		2- Θ	間 隔	
(CuK α)	(Å)	I/I ₀	(CuK α)	(Å)	I/I ₀
9.75	9.07	100	26.9	3.31	75
11.35	7.80	40	28.7	3.11	37
13.85	6.39	11	29.9	2.99	17
14.5	6.11	4	30.8	2.90	7
15.75	5.63	14	31.85	2.81	12
17.5	5.06	30	32.6	2.75	10
18.9	4.69	27	32.9	2.72	10
19.6	4.53	12	33.4	2.68	5
20.0	4.44	14	33.9	2.64	10
21.45	4.14	30	34.8	2.58	20
21.75	4.08	36	35.6	2.52	14
22.3	3.98	45	37.0	2.43	5
22.9	3.88	30	38.3	2.35	9
23.3	3.82	28	39.3	2.29	6
24.3	3.66	33	40.0	2.25	9
25.35	3.52	24	42.0	2.20	14
25.6	3.45	20	42.4	2.14	18

(3)

結晶性 N-ホルムイミドイル チエナマイシン-水化物はN-ホルムイミドイル チエナマイシンの水/エタノール溶液から調製される。以下の特記する実施例は結晶化法を例示したものである。

実施例 1

結晶性 N-ホルムイミドイル チエナマイシン

N-ホルムイミドイル チエナマイシン (62 mg) の凍結乾燥した試料を 1.0 ml の水に溶かし 5.5 ml の 95% エタノールで希釈する。得られた溶液を氷浴中に入れ、磁気スカラーで攪拌し、すぐ次に述べる方法で得た N-ホルムイミドイル チエナマイシン-水化物の結晶をタネとして加える。1-1/2 時間攪拌した後結晶を遠心分離によつて回収する。デカントした後結晶を 1 ml のエタノールで洗い、真空下 50℃ で 1 時間乾燥すると 56 mg の結晶性 N-ホルムイミドイル チエナマイシン-水化物が得られる。上述の結晶

化で使用した結晶のタネは以下の方法で調製する。凍結乾燥した N-ホルムイミドイル チエナマイシンの試料 (24.5 mg) を 0.5 ml の水に溶かし、3.0 ml のエタノールで希釈し、フリーザー (-5℃) 中に保存する。2 週間後ガラス管壁に結晶が認められる。

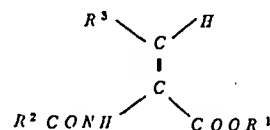
N-ホルムイミドイル チエナマイシンは、上述のベルギー特許第 848, 545 号中で明らかにされているように抗生物質として使用される。この特許に相当する最新の米国特許は 1977 年 11 月 17 日出願の米国特許出願番号第 852, 425 号でありその内容は引用文献として取り入れられている。

人間の細菌感染症を治療する場合、本発明の化合物を抗生物質投与の常法に従つて、約 2 ないし 600 mg/kg/日、好ましくは 15 ないし 150 mg/kg/日の量を好ましくは数回に、すなわち 1 日に 3 ないし 4 回に分けて経口的又は非経口的に投与する。この場合、適当な生理学的に受容される担体又は賦形剤

(4)

(5)

年7月24日出願)中に別個に特許請求されているジペプチダーゼ阻害剤化合物の種類は一般に以下の式



(式中 R^2 と R^3 はそれぞれ炭素数が3-10個及び1-15個の炭化水素基である)で表わされる。 R^2 と R^3 の炭化水素基のどちらかに於て、水素をハロゲンで置換することが可能であり、また非末端メチレンを酸基又は硫黄(硫黄の酸化された型も含む)によつて置換することも可能である。 R^3 での水素はカルボキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アミノ、シアノ、メルカプト及びホスホノ又はアミノ基によつて置換することも可能である。 R^2 は好ましくは分枝した、或はシクロアルキル基(C_3-10)であるがカルボニル

(7)

と共に例えば25、250、500又は1000mgの活性成分を含有する投薬単位量にして投与することが可能である。投薬単位は溶液又は懸濁液等の液状調製物又は錠剤、カプセル等の固型物の形をとつている。投薬の至適量は治療すべき感染の種類とそのひどさによつて変わり、また小児科用にはより少ない量が使われるがそれらの量の調節は当該分野の医者の技術にまかされているということが勿論理解されるであろう。

単独での使用に加えて、*N*-ホルムイミドイルチエナマイシンを使用するのに特に好ましい方法はクロツプ(Kropp)及びカハン(Kahan)による米国特許出願番号927,213号(1978年7月24日出願)に一般に帰属される発明中で明らかにされているジペプチダーゼ(E.C.3.4.13.11)阻害剤との併用である。その特許の内容は本文中に引用してある。

米国特許出願番号第927,212号(1978

(6)

基に隣接する炭素は4級であつてはならない。 R^1 は水素、低級アルキル(C_1-6)又はジアルキルアミノアルキル[例えば $-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$, $-CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$]である。

阻害剤化合物の特に好ましい小群は、 R^2 が2,2-ジメチルシクロプロピルであり、 R^3 が1-15炭素原子のアルキル、より好ましくは R^3 が1-5炭素原子のアルキルである化合物である。現在最も好ましい阻害剤の種は R^3 が C_5 アルキル、 R^2 が2,2-ジメチルシクロプロピルであり、 R^1 が水素又はナトリウムであるものである。この化合物は *N*-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-オクテノイックアシッド又はそのナトリウム塩である。

最も好ましい投薬経路は非経口的なものであり、ナトリウム *N*-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-オクテノエートと結晶状 *N*-ホルムイミドイル

(8)

チエナマイシンの最も好ましい投薬単位型は、前者の75又は150mgと後者の150mgから成るもので、人間1人当たり毎日3ないし4回 *N* 該菌水溶液の注射によつて一緒に投与される。

出願人 メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代理人 岡 部 正 夫
安 井 幸
栗 林

(9)

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

手続補正書

昭和61年7月2日

昭和54年特許願第83573号(特開昭55-9090号,昭和55年1月22日発行 公開特許公報55-91号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3(2)

特許庁長官 宇賀道郎殿

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C07D487/04 // A61K 31/40	134 ADZ	7169-4C

1. 事件の表示 昭和54年特許願第83573号

2. 発明の名称 結晶性 N-ホルムイミドイル
チエナマイシン

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国・ニュージャージー・ローウエイ
イースト リンカーン アヴェニュー 126

名称 メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

4. 代理人

〒100

住所 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル209号室
電話 (213) 1561 (代表)

氏名 (6444) 井理士 岡 部 正 夫

5. 補正の対象 (1) 明細書の「特許請求の範囲」の欄
(2) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容 別紙のとおり



(1) 「特許請求の範囲」を別紙の通り訂正する。

(2) 明細書第5頁第11行目～第12行目の

「1977年………852,423号」を

「1980年 3月18日発行の米国特許第

4,194,047号」に訂正する。

(3) 同上第6頁第14行目～第15行目の

「米国特許………出願)」を

「特開昭55-51023号(1979年 7月24日出

願)」に訂正する。

(4) 同上第6頁第20行目～第7頁第1行目の

「米国特許………出願)」を

「特開昭55-40669号(1979年 7月24日出

願)」に訂正する。

2. 特許請求の範囲

1. 結晶性 N-ホルムイミドイルチエナマイシン
ン-水和物。

2. 結晶性 N-ホルムイミドイルチエナマイシン

ンの製造方法において、凍結乾燥された N-

ホルムイミドイルチエナマイシンの水溶液

(50~75mg/ml)を作成し、5~6倍容の95%

エタノールで希釈し、適宜 N-ホルムイミド

イルチエナマイシンのタネ結晶の存在下で、

約-5℃ないし10℃の温度で攪拌し、それに

より製造された結晶性生成物を回収すること

よりなる方法。